

(12) NACH DEM VEREINBAR ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



10/541894



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
29. Juli 2004 (29.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 2004/062644 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 9/16

(74) Anwälte: BOETERS, Hans, D. usw.; Boeters & Lieck,  
Bereiteranger 15, 81541 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/014097

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
11. Dezember 2003 (11.12.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
103 00 325.8 9. Januar 2003 (09.01.2003) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, 83607 Holzkirchen (DE).

(72) Erfinder; und

Veröffentlicht:

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLOKKERS, Karin [DE/DE]; Eichenstr. 2, 83620 Vagen (DE). OTTO, Ina, Elfriede [DE/DE]; Münchner Str. 6g, 82024 Taufkirchen (DE). MEYER, Heidemarie, Edith, Elfriede [DE/DE]; Schillerstr. 48, 39108 Magdeburg (DE).

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: GRANULATE COMPRISING AN OILY SUBSTANCE, CORRESPONDING PRODUCTION METHOD AND TABLET

(54) Bezeichnung: GRANULAT MIT ÖLIGER SUBSTANZ, HERSTELLUNGSVERFAHREN UND TABLETTE

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing a granulate comprising an oily substance, in addition to a granulate for the formulation of medicaments and to a tablet that is the product of further processing.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Granulats mit einer öligen Substanz. Sie betrifft ferner ein Granulat für eine Arzneimittelformulierung und eine Tablette als Weiterverarbeitungsprodukt.

WO 2004/062644 A1

## Granulat mit öliger Substanz, Herstellungsverfahren und Tablette

Die Erfindung bezieht sich auf Retard-Formulierungen für korrosive und/oder hydrophile Wirkstoffe. Die Herstellung dieser Retard-Formulierungen erfolgt erfindungsgemäß mit Hilfe eines Granulators, in dem eine Mischung aus Wirkstoff(en) und Retardierungsmittel(n) mit einer öligen Substanz besprüht wird.

Eine Möglichkeit Retard-Formulierungen zu erhalten, besteht üblicherweise in der Herstellung von Tabletten oder Kapseln, die den pharmazeutischen Wirkstoff dispergiert in einer Matrix enthalten. Die Matrix bildet eine kontinuierliche Phase um den Wirkstoff und erlaubt so eine graduelle Freisetzung. Ein Vorteil einer Retard-Formulierung ist das gleichmäßige und langanhaltende effektive Wirkstoffniveau bei Freisetzung. Der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Tabletteneinnahmen ist für retardierte Arzneiformen größer als bei schnellfreisetzenden Formulierungen. So kann eine bessere Patienten-Compliance erreicht werden.

Bekannte Verfahren zur Herstellung von Retard-Formulierungen mit lipophiler Matrix sind insbesondere u.a. die Schmelzgranulierung sowie die Schmelzextrusion.

EP 0 630 235 B1 offenbart den Prozeß der Schmelzpelletierung. In einem Pflugscharmischer wird der Wirkstoff mit wasserunlöslichen, wachsartigen Bindemitteln (Smp. > 40 °C) zu

Pellets verarbeitet. Gemäß EP 0 654 263 A1 wird so nur eine geringe Ausbeute an Pellets im gewünschten Größenbereich erzielt.

In EP 0 654 263 A1 wird ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von sustained-release Partikeln durch Schmelzgranulierung beschrieben. In einem Hochgeschwindigkeitsmischer werden Wirkstoff-Teilchen mit einem schmelzbaren Träger (z. B. Öle, Wachse, Smp. 35-150 °C) und optional mit einer freisetzungskontrollierenden Komponente (Salze, Lactose, HPMC) gemischt, wobei das Trägermaterial durch Energiezufuhr erweicht wird. Die so erhaltenen, abgekühlten Agglomerate werden auf einen Durchmesser < 2 mm gebracht. Die Maschenweite der Siebe darf nicht zu klein sein, sonst werden sie durch die unter Druck schmelzenden Agglomerate verstopft. Die gesiebten Partikel werden erneut im Hochgeschwindigkeitsmischer erweicht, so daß die feinen Partikel von den größeren aufgenommen werden. Ein geringer Prozentsatz des Trägers kann erneut zugesetzt werden. So wird eine gute Ausbeute an Partikeln bestimmter Größe und gleichmäßiger Freisetzungsrates, insbesondere für sehr gut wasserlösliche Substanzen, erhalten. Allerdings verringert sich die Freisetzungsrates nach dem Verpressen der Partikel zu Tabletten.

Gemäß EP 0 789 559 B2 kann der Prozeß von EP 0 654 263 A1 hinsichtlich Ausbeute, Wirkstoffbeladung und Einheitlichkeit der Partikelgröße verbessert werden, wenn die Agglomerate aus Wirkstoff und schmelzbarem Träger extrudiert werden.

EP 0 731 694 B1, EP 1 023 896 A2, EP 624 366 B1 und EP 729 751 A1 beschreiben Matrixformulierungen für Tramadol mit hydrophilen/hydrophoben Polymeren,

substituierten/unsubstituierten C8-C50 Kohlenwasserstoffen (Fettsäuren, Pflanzenöle, Wachse) oder Polyalkylenglycolen als Retardierungsmittel. Die sustained-release Matrices können beispielsweise durch Naßgranulierung des Wirkstoffs mit Cellulosederivaten, Vermischen der Granulate mit Fettalkohol und anschließendes Pressen und Formen der Granulate hergestellt werden. Auch eine Beschichtungstechnik ist möglich. Der Wirkstoff kann auch mit einem Bindemittel, das einen Smp. über 40 °C aufweist (z.B. hydrierte Pflanzenöle), beispielsweise in einem Pflugschar-Mischer pelletiert werden.

US 4,013,784 betrifft Retard-Formulierungen mit einer Fettmatrix aus Triglyceriden mit C12-C18 Fettsäuren. Mit Hilfe eines Hochgeschwindigkeitsmischers wird der Wirkstoff mit Calciumsalzen in einem (oder mehreren) geschmolzenen Triglycerid(en) dispergiert. Die Granulate lassen sich aus der Dispersion durch einen Hochdruck-Atomizer, eine vibrierende Düse oder durch Erkaltenlassen in Platten mit anschließendem Zerschneiden herstellen.

In US 4,132,753 wird die Herstellung von sustained-release Granulaten durch Infrarot-Bestrahlung einer Mischung aus pulverförmigem Wirkstoff und feinteiligem, wachsartigem Material in einem „rotating tumbling cylinder“ beschrieben. Hier wird der Wirkstoff über den Schmelzpunkt des wachsartigen Materials erhitzt und sinkt in das noch nicht geschmolzene wachsartige Material ein.

In WO 92/06679 wird ein verbessertes Verfahren der Schmelzgranulierung offenbart, indem der Wirkstoff in kohäsiver Form (Partikelgröße < 20µm) und z. B. ein lipophiles Bindemittel

eingesetzt werden. So können Pellets mit geringer Porösität erzielt werden.

WO 93/07859 und WO 96/14058 beschreiben die Herstellung von sustained-release Matrix-Formulierungen mit Hilfe der Schmelzextrusionstechnologie.

EP 0 043 254 A1 betrifft die Verwendung eines niedrigschmelzenden und eines hochschmelzenden Lipids zur Herstellung einer Matrix-Retard-Formulierung mit Hilfe von Extrusions- oder Granulierungstechnik. Ziel ist es, den Wirkstoff thermisch wenig zu belasten.

WO 99/01111 offenbart eine sustained-release Tramadol-Formulierung mit einem stabilen Freisetzungsprofil, das durch „curing“ der festen, wachsartige Substanzen enthaltenden Matrix-Formulierung für einen bestimmten Zeitraum bei einer bestimmten Temperatur erzielt wird. Die Herstellung erfolgt bevorzugt über Extrusion und Pelletierung.

WO 98/52684 beschreibt ein verbessertes Verfahren der Schmelzextrusion mit einer integrierten, speziellen Kühlzone im Schneckenextruder.

In EP 0 914 823 A1 wird eine Tramadol-Retard-Formulierung mit einem Fettalkohol als Matrixbildner beschrieben. Mit dem Fettalkohol wurde ein Matrixbildner gefunden, der eine Freisetzung des Wirkstoffs über 24 Std. ermöglicht. Hier wird der Wirkstoff in einem Wirbelschichtgranulator mit mikrokristalliner Cellulose gemischt und mit einer isopropanolischen Lösung des Fettalkohols besprüht. Nach dem

Sieben erhält man ein gut fließfähiges Granulat, das zu Tabletten verpresst wird.

In WO 99/65471 wird ein Verfahren zur Herstellung von Retard-Tabletten beschrieben, bei dem eine flüssige Öl-in-Wasser-Emulsion auf eine wirkstoffhaltige Pulvermischung oder ein Granulat gesprüht wird. Das so erhaltene fettüberzogene Granulat wird zu Tabletten gepresst. Nur die Tabletten, aber nicht die Granulate zeigen eine verzögerte Wirkstoff-Freisetzung.

In EP 0 665 830 B1 wird das Problem der Korrosivität von Tilidin-Hydrochlorid-Semihydrat durch die Verwendung von Tilidindihydrogenorthosphat umgangen. Das Phosphat-Salz ist im Gegensatz zum Hydrochlorid-Salz in keiner Weise hygroskopisch und reagiert daher nicht mit metallischen Werkstoffen unter Korrosion.

Vorzüge der Schmelzextrusion sind a) eine hohe Wirkstoffbeladung, auch für wasserlösliche Wirkstoffe, b) eine hohe Dichtigkeit und c) eine geringe Porösität der Pellet- bzw. Partikeloberfläche und damit verbunden eine gute Retardierung. Die Extrusion ist daher eine oft gewählte Methode zur Herstellung von Retard-Formulierungen.

Nachteilig bei den Extrusionsverfahren ist, daß beim Abkühlen der geschmolzenen Massen -aufgrund der unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der Komponenten - zum einen eine Entmischung auftreten kann, zum anderen aber auch bei Verwendung oligomerer oder polymerer Substanzen ein Molekulargewichtsabbau erfolgen kann. Letzteres kann zu einer eingeschränkten Wirkung der retardierenden Polymere führen. Auch die Produkthomogenität ist häufig unbefriedigend.

Die Schmelzextrusion ist ein kontinuierliches Verfahren mit hohem Energie-Einsatz und daher zeit- und kostenintensiv.

Bei der Schmelzeinbettung in einem beheizbaren Mischer als auch beim Extrusionsverfahren sind die große Anzahl der Verfahrensschritte sowie die Staubproblematik an den Schnittstellen der verschiedenen Verfahrensschritte ein Nachteil. In der Regel sind die so gewonnen Einbettungen oder Extrudate zu grob für eine direkte Weiterverarbeitung. Sie müssen unter aufwendigen Bedingungen gesiebt werden, d.h. die Produktion ist zeit- und kostenintensiv. Zudem kommt es bei diesen Verfahren zu einer unerwünschten Wärmebelastung der wirkstoffhaltigen Mischungen.

Bei der Wirbelschichtgranulierung von Wirkstoffen mit Fetten oder Wachsen erhält man nach den bisher bekannten Verfahren wenig kompakte und sehr poröse Granulatkörner, die keine ausreichende Retardierung der Wirkstofffreisetzung aufweisen.

Besondere Probleme ergeben sich bei der Verarbeitung von korrosiven Wirkstoffen. Beispiel für einen korrosiven Wirkstoff ist Tilidin-Hydrochlorid, das stark hygroskopisch ist und mit metallischen Oberflächen (z. B. Tablettenstempel) reagiert. Bei der Herstellung von Tabletten oder Granulaten mit diesen Wirkstoffen sind daher besondere Anforderungen für die Klimatisierung der Arbeitsräume und an den Korrosionsschutz der verwendeten Apparaturen und Werkzeuge zu erfüllen.

Aufgabe der Erfindung ist ein einfacher und effektiver Prozeß zur Herstellung von Retard-Formulierungen mit Hilfe von Granulatoren, wobei die Formulierungen ein definiertes

sustained-release Freisetzungsprofil für den(die) Wirkstoff(e) aufweisen sollen. Der Herstellprozeß soll allgemein für verschiedene Wirkstoffe und unterschiedliche Freisetzungsprofile anwendbar sein. Das Verfahren soll sich außerdem für korrosive und/oder hydrophile Wirkstoffe eignen.

Gemäß einer Ausführungsform wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung eines Granulats für eine Arzneimittelformulierung gelöst, bei dem man

- (i) eine Mischung umfassend oder bestehend aus
  - einem oder mehreren Wirkstoffen und
  - einem oder mehreren Retardierungsmitteln mit einer öligen Substanz benetzt und
- (ii) die Mischung granuliert.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird die der Erfindung zugrundeliegende Aufgabe durch ein Verfahren zur Herstellung eines Granulats für eine Arzneimittelformulierung gelöst, bei dem man

- (i) einen oder mehrere Wirkstoffe mit einem oder mehreren Retardierungsmitteln mischt,
- (ii) die erhaltene Mischung mit einer öligen Substanz benetzt und
- (iii) die erhaltene Mischung granuliert.



Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man eine Mischung (i) gemäß der ersten Ausführungsform oder eine Mischung (ii) gemäß der zweiten Ausführungsform mit einem Gehalt an einem oder mehreren Hilfsstoffen verwenden, insbesondere mit einem Gehalt an einem oder mehreren Füllmitteln, Fließregulierungsmitteln, Netzmitteln und/oder Sprengmitteln.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren mit der öligen Substanz durch Aufsprühen benetzen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren bei Raumtemperatur mit der öligen Substanz benetzen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren für die Mischung (i) gemäß der ersten Ausführungsform oder für die Mischung (ii) gemäß der zweiten Ausführungsform mindestens einen korrosiven und/oder hydrophilen Wirkstoff vorsehen. Ein Beispiel für den Stand der Technik korrosiver Wirkstoffe liefert EP 0 665 830.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren einen Wirkstoffgehalt von 0,1 bis 98 und insbesondere 0,5 bis 70 Gew.-% vorsehen (auf Basis Granulat-Gesamtgewicht).

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren für die Mischung (i) gemäß der ersten Ausführungsform oder für die Mischung (ii) gemäß der zweiten Ausführungsform als Retardierungsmittel ein lipophiles Retardierungsmittel bzw. einen Fettmatrix-Bildner vorsehen, insbesondere in Kombination mit einem Hydrogelmatrix-Bildner und/oder Gerüstmatrix-Bildner.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren als Retardierungsmittel eine Kombination aus Fettmatrix-Bildner und Hydrogelmatrix-Bildner vorsehen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren als Retardierungsmittel eine Kombination aus Fettmatrix-Bildner und Gerüstmatrix-Bildner mit wasserlöslichem Hilfsstoff vorsehen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren als ölige Substanz ein natürliches Öl, ein synthetisches Öl, eine Lösung von Wachs in Öl oder dünnflüssiges Wachs verwenden.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren einen Gehalt an öliger Substanz von 0,2 bis 20 und insbesondere 1 bis 7,5 Gew.-% vorsehen (auf Basis Granulat-Gesamtgewicht).

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das erhaltene Granulat zusätzlich mit einer Aussenphase aus einem oder aus mehreren Retardierungsmitteln versehen.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren mit einem Wirbelschichtgranulator oder einem Pflugscharmischer granulieren.

Ferner kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren mit Hilfe eines Granulatbindemittels granulieren, insbesondere in Form einer Lösung (Granulierlösung) des Granulatbindemittels in einem Lösungsmittel.

Schließlich kann man bei dem erfindungsgemäßen Verfahren das erhaltene Granulat zu Tabletten weiterverarbeiten.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von Tabletten, bei dem man ein Granulat zu Tabletten verarbeitet, das gemäß einem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung eines Granulats für eine Arzneimittelformulierung erhalten worden ist.

Bei der Weiterverarbeitung eines erfindungsgemäßen Granulats zu Tabletten oder bei der erfindungsgemäßen Herstellung von Tabletten kann man Hilfsstoffe verwenden, insbesondere Füllstoffe, Schmiermittel, Fließregulierungsmittel und/oder Sprengmittel.

Schließlich kann man eine erfindungsgemäß erhaltene Tablette mit einem Überzug versehen.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Granulat, das gemäß einem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten worden ist.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die Erfindung ein Granulat für eine Arzneimittelformulierung, wobei das Granulat aus einer Mischung aus

- einem oder mehreren Wirkstoffen und
- einem oder mehreren Retardierungsmitteln besteht oder sie umfasst, wobei
- die Mischung mit einer öligen Substanz benetzt ist.

Das erfindungsgemäße Granulat kann mindestens einen korrosiven und/oder hydrophilen Wirkstoff enthalten oder umfassen.

Schließlich betrifft die Erfindung eine Tablette, die nach einem erfindungsgemäßen Verfahren erhalten worden ist.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß eine hinreichende Retardierung und eine gute Verarbeitbarkeit eines Wirkstoffs auch mittels Granuliertverfahren erreicht werden kann, wenn man eine Mischung aus Wirkstoff(en) und lipophilen Retardierungsmittel(n) (= Fettmatrix) vor oder während der Granulierung mit einer öligen Substanz besprüht. Die ölige Substanz benetzt bzw. befilmt die Oberfläche der Wirkstoffpartikel und hydrophobisiert diese. Die so erhaltenen, nicht-klebenden Granulate lassen sich gut weiterverarbeiten, z. B. sieben und tablettieren. Durch die Einbettung des Wirkstoffs in eine Fettmatrix in Kombination mit einer öligen Substanz wird ein direkter Kontakt des Wirkstoffs mit den Werkzeugoberflächen vermieden, d.h. es können auch korrosive Wirkstoffe zu Granulaten verarbeitet werden. Auch die Bildung von Verunreinigungen, die durch einen Kontakt des Wirkstoffs mit Metallionen der Werkzeugoberflächen katalysiert wird, läßt sich durch diese Art der Wirkstoffeinbettung stark verringern. Die Kombination aus Fettmatrix und öliger Substanz führt zu einer besonders guten Einbettung des/der Wirkstoffs/Wirkstoffe. Daraus resultiert eine gute Retardierung der Wirkstofffreisetzung.

Als Granulatoren können Wirbelschichtgeräte oder Pflugscharmischer eingesetzt werden. Bevorzugt wird in einem Wirbelschichtgerät granuliert.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung von Retard-Formulierungen wird/werden zunächst der (die) Wirkstoff(e) mit mindestens einem lipophilen Retardierungsmittel (=Fettmatixbildner) und ggf. ein oder mehreren Hilfsstoffen (z. B. Füllmittel, Fließregulierungsmittel, Netzmittel und/oder Sprengmittel) in einem Wirbelschichtgranulator gemischt. Diese

Mischung wird bei Raumtemperatur mit einer öligen Substanz besprüht. Nachfolgend wird eine bindemittelhaltige Granulierlösung auf die Partikel aufgesprüht. Bei diesem Aufsprühen können Partikel, bestehend aus Wirkstoff(en), Retardierungsmittel(n), ggf. Hilfsstoffen und öliger Substanz, eine Temperatur von 30 bis 40 °C aufweisen. Das so erhaltene Granulat kann optional mit einer Außenphase aus einem oder mehreren Retardierungsmitteln versehen werden. Nach dem Trocknen und Sieben erhält man ein fließfähiges Granulat mit einheitlicher Korngrößenverteilung.

Als bevorzugte Beispiele für korrosive Wirkstoffe seien genannt: Tilidin-Hydrochlorid, Ranitidin-Hydrochlorid, Clindamycin-Hydrochlorid, Doxepin-Hydrochlorid, Citalopram-Hydrobromid, Amitriptylin, Cetirizin und Piroxicam. Die korrosiven Wirkstoffe können als pharmazeutisch unbedenklichen Salze, Hydrate, Solvate sowie in Form von Derivaten eingesetzt werden. Die korrosiven Wirkstoffe können auch in Kombination mit weiteren nicht-korrosiven Wirkstoffen eingesetzt werden. Bevorzugt wird eine Kombination von Tilidin-Hydrochlorid und Naloxon-Hydrochlorid.

Die Wirkstoffgehalte können je nach eingesetztem Wirkstoff und gewünschter Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. So kann die Wirkstoffkombination im Bereich von 0,1 bis 98 Gew.%, vorzugsweise von 0,5 bis 70 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht des für eine Arzneimittelformulierung vorgesehenen Granulats liegen.

Zu den Retardierungsmitteln zählen Fettmatrix-, Hydrogelmatrix- und Gerüstmatrixbildner.

Als lipophile Retardierungsmittel (=Fettmatrixbildner) eignen sich beispielsweise

- Fettalkohole wie Stearylalkohol;
- Mono-, Di- und Triglyceride wie Glycerinmonostearat, Precirol (Glycerinpalmitostearat) oder Compritol (Glycerinmonobehenat mit 0.2-0.3% Magnesiumstearat);
- hydrierte Pflanzenöle wie hydriertes Rhizinusöl (Cutina HR);
- Wachse wie Bienen-, Carnauba- oder mikrokristallines Wachs.

Als bevorzugte lipophile Retardierungsmittel werden Glycerinmonobehenat und/oder hydriertes Rhizinusöl eingesetzt. Die Fettmatrixbildner sind in Konzentrationen von 5 bis 60 Gew.%, insbesondere von 10 bis 50 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht der Arzneiform enthalten.

In Kombination mit einem oder mehreren Fettmatrixbildnern können auch Hydrogelmatrixbildner verwendet werden wie z. B. Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Ethylhydroxyethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Methylcellulose, Alginate, Carbomer (Polyacrylsäuren), Natriumcarboxymethylcellulose, Tragant Gummi oder Gelatine. Diese Polymere können hydratisieren und eine gelartige Schicht bilden, welche langsam durch Diffusion und Erosion den Wirkstoff freisetzen kann.

Bei einer weiteren kontrolliert freisetzenden Matrixform wird/werden der/die Wirkstoff(e) zusammen mit wasserlöslichen Hilfsstoffen in ein Gerüst, gebildet aus wasserunlöslichen, unverdaulichen Hilfsstoffen eingebettet. Durch Herauslösen der löslichen Bestandteile entstehen Poren, durch die der Wirkstoff nach außen diffundieren kann. Als Gerüstmatrixbildner können Polymere wie z. B. Ethylcellulose, Celluloseacetat oder Polymethylmethacrylate eingesetzt werden.

Bevorzugt wird eine Kombination aus Fett- und Hydrogelmatrix verwendet.

Als ölige Substanz eignen sich Neutral-, Sesam-, Erdnuß-, Oliven-, Mandel-, Rhizinus-, Sojabohnen-, Kokos-, Baumwoll-samen-, Mais-, Raps-, Sonnenblumen-, Weizenkeimöl sowie flüssiges Paraffin. Es können auch Wachslösungen in organischen Ölen oder dünnflüssiges Wachs verwendet werden. Besonders bevorzugt wird Neutralöl. Unter Neutralöl (Miglyol) versteht man eine Mischung von kurz- und mittelkettigen Triglyceride, vorwiegend mit den Fettsäuren Capryl- (C8) und Caprinsäure (C10). Zu den Miglyolen zählen auch Ester mit Propylenglykol. Bevorzugt wird Miglyol 812. Die öligen Substanzen sind in Konzentrationen von 0.2 bis 20 Gew.%, insbesondere von 1 bis 7,5 Gew.% bezogen auf das Gesamtgewicht des Granulats enthalten.

Folgende Hilfsstoffe können bei der Granulatherstellung eingesetzt werden: Fließregulierungsmittel wie z. B. Aerosil, Talkum; Granulatbindemittel wie z. B. Gelatine, Stärkekleister, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Pektin-Schleim, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat und/oder Polyvinylalkohol; Trockenbindemittel wie z. B. mikrokristalline Cellulose, Stärke, modifizierte Stärke, Lactose und/oder Saccharose; Lösungsmittel für eine Granulierlösung wie z. B. Wasser, Ethanol, Isopropanol, Aceton oder deren Mischungen; Sprengmittel wie z. B. Natriumcarboxymethylstärke, Crospovidon; Netzmittel wie beispielsweise Natriumlaurylsulfat oder Natriumdocusat.

Die erfindungsgemäßen Granulate können zu Tabletten weiterverarbeitet werden.

Für die Tablettenherstellung können folgende Hilfsstoffe verwendet werden:

- Füllstoffe wie Cellulose und/oder Cellulosederivate (z. B. mikrokristalline Cellulose), Zucker (z. B. Lactose, Glucose, Saccharose), Zuckeralkohole (z. B. Mannit, Sorbit), Stärke (z. B. Kartoffel-, Weizen-, Mais- und/oder Reisstärke),
- Schmiermittel wie Magnesiumstearat, Calciumstearat, Stearinsäure, hydrierte Pflanzenöle und/oder Talkum,
- Fließregulierungsmittel
- Sprengmittel

Die Tabletten können einen Überzug aufweisen.

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.



**Beispiel 1:**

Die folgenden Stoffe werden zur Herstellung von Tilidin-Hydrochlorid Tabletten verwendet.

| Bestandteile                    | Prozent (%) | Gewicht (mg/Tablette) |
|---------------------------------|-------------|-----------------------|
| Tilidin Hydrochlorid Hemihydrat | 25,7        | 102,87                |
| Naloxon Hydrochlorid            | 2,3         | 8,80                  |
| Hydroxypropylmethylcellulose    | 10,5        | 40,00                 |
| Aerosil                         | 0,5         | 2,00                  |
| Hydriertes Rhizinusöl           | 17,9        | 68,50                 |
| Compritol                       | 17,0        | 64,89                 |
| Kollidon                        | 1,96        | 7,50                  |
| Neutralöl                       | 5,0         | 19,11                 |
| Gereinigtes Wasser              |             | 150,0                 |
| Tablettose                      | 16,6        | 66,38                 |
| Magnesiumstearat                | 0,52        | 2,0                   |
| Gesamt                          | 100         | 382,1                 |

Tilidin Hydrochlorid Hemihydrat, Naloxon Hydrochlorid, Hydroxypropylmethylcellulose, Aerosil, Hydriertes Rhizinusöl und Compritol werden abgewogen, gesiebt und anschließend in einem

Wirbelschichtgranulator gemischt. Diese Mischung wird im Wirbelschichtgranulator mit Neutralöl und dann mit einer Granulierlösung von Kollidon in Wasser besprüht. Das so erhaltene Granulat läßt man im Wirbelschichtgranulator trocknen. Nach dem Sieben durch ein 1 mm Sieb erhält man ein gut fließfähiges Granulat. Dieses wird in einem Freifallmischer mit Tablettose und Magnesiumstearat gemischt und zu Tabletten mit einem Gewicht von 382 mg je Tablette verpresst.

**Beispiel 2:**

Die folgenden Stoffe werden zur Herstellung von Tabletten mit Tilidinmesilat verwendet.

| Bestandteile                 | Prozent (%) | Gewicht (mg/Tablette) |
|------------------------------|-------------|-----------------------|
| Tilidinmesilat               | 29,8        | 119,25                |
| Naloxon Hydrochlorid         | 2,2         | 8,80                  |
| Microcellac                  | 17          | 67,95                 |
| Hydroxypropylmethylcellulose | 10          | 40,00                 |
| Aerosil                      | 0,5         | 2,00                  |
| Hydriertes Rhizinusöl        | 17,1        | 68,50                 |
| Compritol                    | 20          | 80,00                 |
| Kollidon                     | 1,9         | 7,50                  |
| Rhizinusöl                   | 1           | 4,00                  |

|                    |     |       |
|--------------------|-----|-------|
| Gereinigtes Wasser |     | 150,0 |
| Magnesiumstearat   | 0,5 | 2,00  |
| Gesamt             | 100 | 400,0 |

Die Herstellung der Tabletten erfolgt analog zu Beispiel 1.

### Freisetzungsprofil

Apparatur zur Bestimmung der Tilidin-Freisetzung:

Zelle: Basket

Medium: 0.2 M Phosphatpuffer pH = 6,8

Temperatur: 37°C

Rührgeschwindigkeit: 150 UpM

| Zeit/min | Freigesetztes<br>Tilidin in % |
|----------|-------------------------------|
| 30       | 40                            |
| 60       | 62                            |
| 120      | 77                            |
| 180      | 82                            |
| 240      | 85                            |
| 360      | 88                            |
| 480      | 90                            |
| 600      | 91                            |
| 720      | 92                            |

**Beispiel 3:**

Die folgenden Stoffe werden zur Herstellung von Tabletten mit Tilidinmesilat verwendet.

| Bestandteile                 | Prozent<br>(%) | Gewicht<br>(mg/Tablette) |
|------------------------------|----------------|--------------------------|
| Tilidinmesilat               | 31,2           | 119,25                   |
| Naloxon Hydrochlorid         | 2,3            | 8,8                      |
| Hydroxypropylmethylcellulose | 10,5           | 40,00                    |
| Aerosil                      | 0,5            | 2,00                     |
| Hydriertes Rhizinusöl        | 17,9           | 68,50                    |
| Compritol                    | 17,0           | 64,89                    |
| Kollidon                     | 1,96           | 7,50                     |
| Neutralöl                    | 5,0            | 19,11                    |
| Gereinigtes Wasser           |                | 150,0                    |
| Tablettose                   | 13,1           | 50,0                     |
| Magnesiumstearat             | 0,52           | 2,0                      |
| Gesamt                       | 100            | 382,1                    |

Die Herstellung der Tabletten erfolgt analog zu Beispiel 1.

**Freisetzungsprofil**

Apparatur zur Bestimmung der Tilidin-Freisetzung:

Zelle: Basket

Medium: 0.2 M Phosphatpuffer pH = 6,8

Temperatur: 37°C

Rührgeschwindigkeit: 150 UpM

| Zeit/min | Freigesetztes<br>Tilidin in % |
|----------|-------------------------------|
| 30       | 29                            |
| 60       | 46                            |
| 120      | 62                            |
| 180      | 69                            |
| 240      | 74                            |
| 360      | 81                            |
| 480      | 85                            |
| 600      | 88                            |
| 720      | 90                            |

**Patentansprüche**

1. Verfahren zur Herstellung eines Granulats für eine Arzneimittelformulierung, bei dem man

- (i) eine Mischung umfassend oder bestehend aus
  - einem oder mehreren Wirkstoffen, und
  - einem oder mehreren Retardierungsmitteln mit einer öligen Substanz benetzt und

(ii) die Mischung granuliert.

2. Verfahren zur Herstellung eines Granulats für eine Arzneimittelformulierung, bei dem man

- (i) einen oder mehrere Wirkstoffe mit einem oder mehreren Retardierungsmitteln mischt,
- (ii) die erhaltene Mischung mit einer öligen Substanz benetzt und
- (iii) die erhaltene Mischung granuliert.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, bei dem man eine Mischung gemäß Anspruch 1 (i) oder Anspruch 2 (ii) mit einem Gehalt an einem oder mehreren Hilfsstoffen verwendet, insbesondere mit einem Gehalt an einem oder mehreren Füllmitteln, Fließregulierungsmitteln, Netzmitteln und/oder Sprengmitteln

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man mit der öligen Substanz durch Aufsprühen benetzt.
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man bei Raumtemperatur mit der öligen Substanz benetzt.
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man für die Mischung gemäß Anspruch 1 (i) oder Anspruch 2 (ii) mindestens einen korrosiven und/oder hydrophilen Wirkstoff vorsieht.
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man einen Wirkstoffgehalt von 0,1 bis 98 und insbesondere 0,5 bis 70 Gew.-% vorsieht (auf Basis Granulat-Gesamtgewicht).
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man für die Mischung gemäß Anspruch 1 (i) oder Anspruch 2 (ii) als Retardierungsmittel ein lipophiles Retardierungsmittel vorsieht, insbesondere in Kombination mit einem Hydrogelmatrix- und/oder Gerüstmatrix-Bildner.
9. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem man als Retardierungsmittel eine Kombination aus lipophilen Retardierungsmittel und Hydrogelmatrix-Bildner vorsieht.
10. Verfahren nach Anspruch 8, bei dem man als Retardierungsmittel eine Kombination aus lipophilem Retardierungsmittel und Gerüstmatrix-Bildner mit wasserlöslichem Hilfstoff vorsieht.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man als ölige Substanz ein natürliches Öl, ein synthetisches Öl, eine Lösung von Wachs in Öl oder dünnflüssiges Wachs verwendet.
12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man einen Gehalt an öliger Substanz von 0,2 bis 20 und insbesondere 1 bis 7,5 Gew.-% vorsieht (auf Basis Granulat-Gesamtgewicht).
13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man das erhaltene Granulat zusätzlich mit einer Aussenphase aus einem oder mehreren Retardierungsmitteln versieht.
14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man mit einem Wirbeschichtgranulator oder einem Pflugscharmischer granuliert.
15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man mit Hilfe eines Granulatbindemittels granuliert, insbesondere in Form einer Lösung (Granulierlösung) des Granulatbindemittels in einem Lösungsmittel.
16. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei dem man das erhaltene Granulat zu Tabletten weiterverarbeitet.
17. Verfahren zur Herstellung von Tabletten, bei dem man ein Granulat zu Tabletten verarbeitet, das gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15 erhalten worden ist.
18. Verfahren nach Anspruch 16 oder 17, bei dem man für die Weiterverarbeitung zu Tabletten oder zur Herstellung von



Tabletten Hilfsstoffe verwendet, insbesondere Füllstoffe, Schmiermittel, Fließregulierungsmittel und/oder Sprengmittel.

19. Verfahren nach Anspruch 18, bei dem man die Tablette mit einem Überzug versieht.

20. Granulat, erhalten nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15.

21. Granulat für eine Arzneimittelformulierung, bestehend aus oder umfassend eine Mischung aus

- einem oder mehreren Wirkstoffen und
- einem oder mehreren Retardierungsmitteln, wobei
- die Mischung mit einer öligen Substanz benetzt ist.

22. Granulat nach Anspruch 21, wobei das Granulat mindestens einen korrosiven und/oder hydrophilen Wirkstoff umfaßt.

23. Tablette, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 16, 17, 18 und/oder 19.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | US 4 128 658 A (BRADSHAW JOHN ET AL)<br>5 December 1978 (1978-12-05)<br>column 29; example c  | 1-23                  |
| X          | DATABASE WPI<br>Section Ch, Week 199724<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>Class A11, AN 1997-267703<br>XP002277155<br>& JP 09 095439 A (EISAI CO LTD)<br>8 April 1997 (1997-04-08)<br>abstract | 1-23                  |
|            | -----<br>-/--<br>-----  |                       |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

16 April 2004

Date of mailing of the international search report

03/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Villa Riva, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14097

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | DATABASE WPI<br>Section Ch, Week 199713<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>Class A11, AN 1997-140843<br>XP002277156<br>& JP 09 020686 A (TEIKOKU SEIYAKU KK)<br>21 January 1997 (1997-01-21)<br>abstract | 1-23                  |
| X          | -----<br>WO 99/01111 A (EURO CELTIQUE SA ; CHASIN<br>MARK (US); HUANG HUA PIN (US); GOLDENHEIM<br>PA) 14 January 1999 (1999-01-14)<br>page 11, lines 6-10<br>page 14, line 28 - page 15, line 25<br>example 1      | 1-3,7-23              |
| X          | -----<br>US 5 472 704 A (SANTUS GIANCARLO ET AL)<br>5 December 1995 (1995-12-05)<br>example 1  | 1-3,7-23              |
| A          | -----<br>EP 0 255 002 A (ALFA FARMACEUTICI SPA)<br>3 February 1988 (1988-02-03)<br>the whole document  | 1-23                  |
| A          | -----<br>EP 0 594 152 A (HOUSE FOOD INDUSTRIAL CO)<br>27 April 1994 (1994-04-27)<br>the whole document<br>-----  | 1-23                  |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

EP 03/14097

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|---|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 4128658                                | A                   | 05-12-1978                 |                     |
|   |                     | GB 1565967 A               | 23-04-1980          |
|   |                     | GB 1565966 A               | 23-04-1980          |
|   |                     | KR 8100355 A               | 22-04-1981          |
|   |                     | AT 381937 B                | 10-12-1986          |
|   |                     | AT 322880 A                | 15-05-1986          |
|   |                     | AT 375931 B                | 25-09-1984          |
|   |                     | AT 574077 A                | 15-02-1984          |
|   |                     | AU 515628 B2               | 16-04-1981          |
|   |                     | AU 2751977 A               | 08-02-1979          |
|   |                     | BE 857388 A1               | 02-02-1978          |
|   |                     | CA 1099268 A1              | 14-04-1981          |
|   |                     | CH 651560 A5               | 30-09-1985          |
|   |                     | CH 641176 A5               | 15-02-1984          |
|   |                     | CH 642072 A5               | 30-03-1984          |
|   |                     | CY 1077 A                  | 27-12-1980          |
|   |                     | DE 2734070 A1              | 09-02-1978          |
|   |                     | DE 2759959 C2              | 04-08-1988          |
|   |                     | DE 2760097 C2              | 17-08-1989          |
|   |                     | DK 337977 A ,B,            | 05-02-1978          |
|   |                     | DK 416384 A ,B,            | 30-08-1984          |
|   |                     | DK 427182 A ,B,            | 24-09-1982          |
|   |                     | DK 427282 A ,B,            | 24-09-1982          |
|   |                     | ES 461334 A1               | 16-05-1979          |
|   |                     | ES 470836 A1               | 16-02-1979          |
|   |                     | FI 772264 A ,B,            | 05-02-1978          |
|   |                     | FI 821570 A ,B,            | 05-05-1982          |
|   |                     | FR 2360587 A1              | 03-03-1978          |
|   |                     | FR 2384765 A1              | 20-10-1978          |
|   |                     | FR 2384753 A1              | 20-10-1978          |
|   |                     | GB 1565968 A               | 23-04-1980          |
|   |                     | HK 55780 A                 | 10-10-1980          |
|   |                     | HU 185001 B                | 28-11-1984          |
|   |                     | IE 45456 B1                | 25-08-1982          |
|   |                     | IL 52604 A                 | 13-09-1981          |
|   |                     | IT 1214660 B               | 18-01-1990          |
|   |                     | IT 1221058 B               | 21-06-1990          |
|   |                     | IT 1214661 B               | 18-01-1990          |
|   |                     | IT 1126759 B               | 21-05-1986          |
|   |                     | JP 55153761 A              | 29-11-1980          |
|   |                     | JP 1365594 C               | 26-02-1987          |
|   |                     | JP 55153779 A              | 29-11-1980          |
|   |                     | JP 61032315 B              | 25-07-1986          |
|   |                     | JP 1209903 C               | 29-05-1984          |
|   |                     | JP 53018557 A              | 20-02-1978          |
|   |                     | JP 58040956 B              | 08-09-1983          |
|   |                     | KE 3080 A                  | 03-10-1980          |
|   |                     | LU 77911 A1                | 23-05-1979          |
|   |                     | MY 17281 A                 | 31-12-1981          |
|   |                     | NL 7708601 A ,C            | 07-02-1978          |
|   |                     | NL 8202659 A ,B,           | 01-11-1982          |
| JP 9095439                                | A                   | 08-04-1997                 | NONE                |
| JP 9020686                                | A                   | 21-01-1997                 | NONE                |
| WO 9901111                                | A                   | 14-01-1999                 |                     |
|   |                     | AU 8293498 A               | 25-01-1999          |
|   |                     | CA 2270975 A1              | 14-01-1999          |
|   |                     | EP 1009387 A1              | 21-06-2000          |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

EP 03/14097

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)  | Publication<br>date  |
|---|---|---------------------|---|--|
| WO 9901111                                | A |                     | JP 2000510487 T<br>JP 2004002419 A<br>US 2002102302 A1<br>WO 9901111 A1<br>US 6306438 B1  | 15-08-2000<br>08-01-2004<br>01-08-2002<br>14-01-1999<br>23-10-2001   |
| US 5472704                                | A | 05-12-1995          | IT 1250421 B<br>US 5571533 A<br>AT 141159 T<br>DE 69212710 D1<br>DE 69212710 T2<br>DK 516141 T3<br>EP 0516141 A1<br>ES 2091363 T3<br>GR 3020813 T3<br>JP 7215843 A  | 07-04-1995<br>05-11-1996<br>15-08-1996<br>19-09-1996<br>19-12-1996<br>02-09-1996<br>02-12-1992<br>01-11-1996<br>30-11-1996<br>15-08-1995   |
| EP 0255002                                | A | 03-02-1988          | IT 1200178 B<br>AT 75604 T<br>DE 3778781 D1<br>DE 255002 T1<br>DK 383987 A<br>EP 0255002 A1<br>ES 2002089 T3<br>FI 873225 A ,B,<br>GR 3004509 T3<br>IE 60220 B1<br>JP 2045050 C<br>JP 7074155 B<br>JP 63054316 A<br>NO 873072 A ,B,<br>US 4888178 A<br>ZA 8704577 A | 05-01-1989<br>15-05-1992<br>11-06-1992<br>11-08-1988<br>24-01-1988<br>03-02-1988<br>16-11-1993<br>24-01-1988<br>28-04-1993<br>15-06-1994<br>09-04-1996<br>09-08-1995<br>08-03-1988<br>25-01-1988<br>19-12-1989<br>19-01-1988 |
| EP 0594152                                | A | 27-04-1994          | JP 2930487 B2<br>JP 6125717 A<br>DE 69327764 D1<br>DE 69327764 T2<br>EP 0594152 A2<br>KR 9603637 B1<br>US 5451421 A   | 03-08-1999<br>10-05-1994<br>09-03-2000<br>07-09-2000<br>27-04-1994<br>21-03-1996<br>19-09-1995   |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 03/14097

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDES GEGENSTANDES  
IPK 7 A61K9/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X          | US 4 128 658 A (BRADSHAW JOHN ET AL)<br>5. Dezember 1978 (1978-12-05)<br>Spalte 29; Beispiel c  | 1-23               |
| X          | DATABASE WPI<br>Section Ch, Week 199724<br>Derwent Publications Ltd., London, GB;<br>Class A11, AN 1997-267703<br>XP002277155<br>& JP 09 095439 A (EISAI CO LTD)<br>8. April 1997 (1997-04-08)<br>Zusammenfassung | 1-23               |

-/--

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

16. April 2004

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

03/05/2004

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Villa Riva, A

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH GEGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile   | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| X          | <p>DATABASE WPI<br/> Section Ch, Week 199713<br/> Derwent Publications Ltd., London, GB;<br/> Class A11, AN 1997-140843<br/> XP002277156<br/> &amp; JP 09 020686 A (TEIKOKU SEIYAKU KK)<br/> 21. Januar 1997 (1997-01-21)<br/> Zusammenfassung</p> | 1-23               |
| X          | <p>WO 99/01111 A (EURO CELTIQUE SA ; CHASIN<br/> MARK (US); HUANG HUA PIN (US); GOLDENHEIM<br/> PA) 14. Januar 1999 (1999-01-14)<br/> Seite 11, Zeilen 6-10<br/> Seite 14, Zeile 28 - Seite 15, Zeile 25<br/> Beispiel 1</p>                       | 1-3,7-23           |
| X          | <p>US 5 472 704 A (SANTUS GIANCARLO ET AL)<br/> 5. Dezember 1995 (1995-12-05)<br/> Beispiel 1</p>  | 1-3,7-23           |
| A          | <p>EP 0 255 002 A (ALFA FARMACEUTICI SPA)<br/> 3. Februar 1988 (1988-02-03)<br/> das ganze Dokument</p>  | 1-23               |
| A          | <p>EP 0 594 152 A (HOUSE FOOD INDUSTRIAL CO)<br/> 27. April 1994 (1994-04-27)<br/> das ganze Dokument</p>  | 1-23               |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 03/14097

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| US 4128658   | A                             | 05-12-1978                        | GB 1565967 A 23-04-1980       |
|  |                               |                                   | GB 1565966 A 23-04-1980       |
|  |                               |                                   | KR 8100355 A 22-04-1981       |
|  |                               |                                   | AT 381937 B 10-12-1986        |
|  |                               |                                   | AT 322880 A 15-05-1986        |
|  |                               |                                   | AT 375931 B 25-09-1984        |
|  |                               |                                   | AT 574077 A 15-02-1984        |
|  |                               |                                   | AU 515628 B2 16-04-1981       |
|  |                               |                                   | AU 2751977 A 08-02-1979       |
|  |                               |                                   | BE 857388 A1 02-02-1978       |
|  |                               |                                   | CA 1099268 A1 14-04-1981      |
|  |                               |                                   | CH 651560 A5 30-09-1985       |
|  |                               |                                   | CH 641176 A5 15-02-1984       |
|  |                               |                                   | CH 642072 A5 30-03-1984       |
|  |                               |                                   | CY 1077 A 27-12-1980          |
|  |                               |                                   | DE 2734070 A1 09-02-1978      |
|  |                               |                                   | DE 2759959 C2 04-08-1988      |
|  |                               |                                   | DE 2760097 C2 17-08-1989      |
|  |                               |                                   | DK 337977 A ,B, 05-02-1978    |
|  |                               |                                   | DK 416384 A ,B, 30-08-1984    |
|  |                               |                                   | DK 427182 A ,B, 24-09-1982    |
|  |                               |                                   | DK 427282 A ,B, 24-09-1982    |
|  |                               |                                   | ES 461334 A1 16-05-1979       |
|  |                               |                                   | ES 470836 A1 16-02-1979       |
|  |                               |                                   | FI 772264 A ,B, 05-02-1978    |
|  |                               |                                   | FI 821570 A ,B, 05-05-1982    |
|  |                               |                                   | FR 2360587 A1 03-03-1978      |
|  |                               |                                   | FR 2384765 A1 20-10-1978      |
|  |                               |                                   | FR 2384753 A1 20-10-1978      |
|  |                               |                                   | GB 1565968 A 23-04-1980       |
|  |                               |                                   | HK 55780 A 10-10-1980         |
|  |                               |                                   | HU 185001 B 28-11-1984        |
|  |                               |                                   | IE 45456 B1 25-08-1982        |
|  |                               |                                   | IL 52604 A 13-09-1981         |
|  |                               |                                   | IT 1214660 B 18-01-1990       |
|  |                               |                                   | IT 1221058 B 21-06-1990       |
|  |                               |                                   | IT 1214661 B 18-01-1990       |
|  |                               |                                   | IT 1126759 B 21-05-1986       |
|  |                               |                                   | JP 55153761 A 29-11-1980      |
|  |                               |                                   | JP 1365594 C 26-02-1987       |
|  |                               |                                   | JP 55153779 A 29-11-1980      |
|  |                               |                                   | JP 61032315 B 25-07-1986      |
|  |                               |                                   | JP 1209903 C 29-05-1984       |
|  |                               |                                   | JP 53018557 A 20-02-1978      |
|  |                               |                                   | JP 58040956 B 08-09-1983      |
|  |                               |                                   | KE 3080 A 03-10-1980          |
|  |                               |                                   | LU 77911 A1 23-05-1979        |
|  |                               |                                   | MY 17281 A 31-12-1981         |
|  |                               |                                   | NL 7708601 A ,C 07-02-1978    |
|  |                               |                                   | NL 8202659 A ,B, 01-11-1982   |
| JP 9095439   | A                             | 08-04-1997                        | KEINE                         |
| JP 9020686   | A                             | 21-01-1997                        | KEINE                         |
| WO 9901111   | A                             | 14-01-1999                        | AU 8293498 A 25-01-1999       |
|  |                               |                                   | CA 2270975 A1 14-01-1999      |
|  |                               |                                   | EP 1009387 A1 21-06-2000      |



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/JP 03/14097

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 9901111 A                                       |                               | JP 2000510487 T                   | 15-08-2000                    |
|  |                               | JP 2004002419 A                   | 08-01-2004                    |
|  |                               | US 2002102302 A1                  | 01-08-2002                    |
|  |                               | WO 9901111 A1                     | 14-01-1999                    |
|  |                               | US 6306438 B1                     | 23-10-2001                    |
| US 5472704 A                                       | 05-12-1995                    | IT 1250421 B                      | 07-04-1995                    |
|  |                               | US 5571533 A                      | 05-11-1996                    |
|  |                               | AT 141159 T                       | 15-08-1996                    |
|  |                               | DE 69212710 D1                    | 19-09-1996                    |
|  |                               | DE 69212710 T2                    | 19-12-1996                    |
|  |                               | DK 516141 T3                      | 02-09-1996                    |
|  |                               | EP 0516141 A1                     | 02-12-1992                    |
|  |                               | ES 2091363 T3                     | 01-11-1996                    |
|  |                               | GR 3020813 T3                     | 30-11-1996                    |
|  |                               | JP 7215843 A                      | 15-08-1995                    |
| EP 0255002 A                                       | 03-02-1988                    | IT 1200178 B                      | 05-01-1989                    |
|  |                               | AT 75604 T                        | 15-05-1992                    |
|  |                               | DE 3778781 D1                     | 11-06-1992                    |
|  |                               | DE 255002 T1                      | 11-08-1988                    |
|  |                               | DK 383987 A                       | 24-01-1988                    |
|  |                               | EP 0255002 A1                     | 03-02-1988                    |
|  |                               | ES 2002089 T3                     | 16-11-1993                    |
|  |                               | FI 873225 A ,B,                   | 24-01-1988                    |
|  |                               | GR 3004509 T3                     | 28-04-1993                    |
|  |                               | IE 60220 B1                       | 15-06-1994                    |
|  |                               | JP 2045050 C                      | 09-04-1996                    |
|  |                               | JP 7074155 B                      | 09-08-1995                    |
|  |                               | JP 63054316 A                     | 08-03-1988                    |
|  |                               | NO 873072 A ,B,                   | 25-01-1988                    |
|  |                               | US 4888178 A                      | 19-12-1989                    |
|  |                               | ZA 8704577 A                      | 19-01-1988                    |
| EP 0594152 A                                       | 27-04-1994                    | JP 2930487 B2                     | 03-08-1999                    |
|  |                               | JP 6125717 A                      | 10-05-1994                    |
|  |                               | DE 69327764 D1                    | 09-03-2000                    |
|  |                               | DE 69327764 T2                    | 07-09-2000                    |
|  |                               | EP 0594152 A2                     | 27-04-1994                    |
|  |                               | KR 9603637 B1                     | 21-03-1996                    |
|  |                               | US 5451421 A                      | 19-09-1995                    |